

氏 名	小 山 幹 子
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	医 学
学位授与番号	博甲第 3958 号
学位授与の日付	平成21年6月30日
学位授与の要件	医歯学総合研究科病態制御科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)

学位論文題目	Plasmacytoid dendritic cells prime alloreactive T cells to mediate graft-versus-host disease as antigen-presenting cells (形質細胞様樹状細胞は抗原提示細胞としてT細胞を活性化させ、移植片対宿主病を誘導する)
--------	---

論文審査委員	教授 中山 睿一 教授 松川 昭博 准教授 阪口 政清
--------	-----------------------------

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

移植片対宿主病(GVHD)は、同種造血幹細胞移植における重要な合併症であり、その主なエフェクターであるドナーT細胞はホスト抗原提示細胞、中でも樹状細胞(DC)により活性化されることが知られている。DCは古典的樹状細胞(cDC)と形質細胞様樹状細胞(pDC)に大分される。pDCはウイルス感染防御に重要だが、そのGVHDにおける関与は明らかにされていない。われわれはGVHD発症におけるcDCとpDCの個別の役割を検討した。マウスの骨髄よりpDCを、脾臓よりcDCとB細胞を分離した。MHC class II^{-/-}マウスがホストの場合ドナーCD4⁺T細胞の活性化は起こらない。これらにMHC class II^{+/+}cDC、pDC、B細胞をadd-backした後、同種骨髄移植を行った。day-1に全身放射線照射(TBI)11Gy処置後のB6由来MHC class II^{-/-}マウスに野生型B6(H-2^b)より分離した各分画を輸注し、day0にBALB/c(H-2^d)のCD4⁺T cellを輸注した。cDCとpDCをadd-backしたホストでは、ドナーCD4⁺T細胞が増殖、活性化し、腸管と肝のGVHDの病理所見とGVHDによる死亡が認められた。同様にβ2m^{-/-}マウスに野生型のcDC、pDCをadd-backすると、ドナーCD8⁺T細胞が増殖、活性化した。pDCはTBI後の体内で活性化したが、これはToll-like receptor (TLR)シグナルの遮断されたMyD88/TRIF-double knockoutマウスのpDCでも認められた。以上より、TBI後のホスト体内のpDCはTLR非依存性にドナーT細胞を活性化させ、GVHDを発症させることを示した。

論 文 審 査 結 果 の 要 旨

移植片対宿主病 (GVHD) は、同種造血幹細胞移植における重要な合併症であり、その主なエフェクターであるドナーT細胞はホスト抗原提示細胞、中でも樹状細胞 (DC) により活性化される。本研究は、形質細胞様樹状細胞 (pDC) のGVHD発症における役割を検討したものである。その結果、MHCクラスII^{-/-}およびβ2m^{-/-}マウスがホストの場合、pDCの輸注により、それぞれドナーCD4およびCD8T細胞の増殖を認めた。pDCは古典的樹状細胞(cDC)と異なり、むしろ、免疫寛容を誘導すると考えられていたが、本研究により、全身放射線照射(TBI)後のホスト体内のpDCはTLR非依存性にドナーT細胞を活性化させ、GVHDを発症させることが明らかになった。この結果は、GVHDの発症メカニズムを明らかにする上で、重要な知見であり、価値ある業績であると認める。よって、本研究者は博士(医学)の学位を得る資格があると認める。